

特別講演

「大量出血／危機的出血に対する最適輸血戦略の検討」

座長：關 博之 先生 埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科
演者：宮田 茂樹 先生 国立循環器病研究センター 輸血管理室

○關 皆さん、こんにちは。今日のメインイベントと申しますか、これから特別講演を拝聴したいと思います。恒例ですので、宮田茂樹先生のプロフィールを簡単にご説明申し上げます。

宮田茂樹先生は、昭和60年3月、奈良県立医科大学をご卒業になりまして、そのまま直ちに奈良県立医科大学で研修をお始めになりました。平成3年に同大学小児科の助手になられて、平成12年4月1日、国立循環器病研究センターの輸血管理室長に就任なされて、現在に至っております。日本小児科学会の専門医、日本輸血・細胞治療学会認定医、日本血液学会専門医、日本輸血・細胞治療学会評議員等々、いろいろなお役職を兼任されて、ご活躍されているところです。

それでは早速、ご講演を拝聴したいと思いますので、宮田先生よろしくお願い致します。

○宮田 關先生、ご紹介ありがとうございました。

今日は、大量出血／危機的出血に対する最適輸血療法について、現時点でのトレンドをオーバービューしてみたいと思いますし、今後の課題を考えていきたいと思っております。

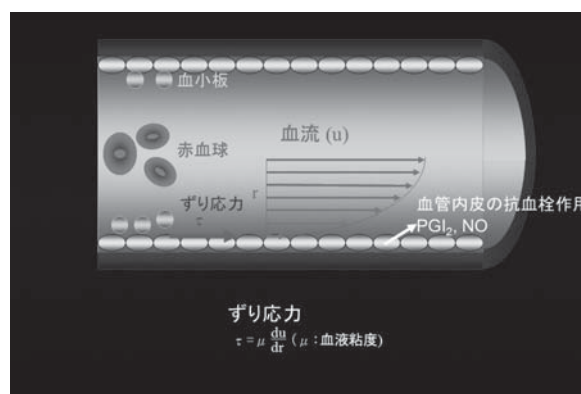
今日は、大量出血症例が主題ですが、我々の施設は、心臓血管外科手術が血液製剤使用量の90%を占める施設ですので、心臓血管外科と外傷を中心にお話をさせていただきますので、ご了解いただければと思います。

まず、止血機構について概説します。一次止血において、血管内皮が破綻すると、そこで血小板が粘着、凝集して、血小板血栓ができます。次に、二次止血として、血小板の膜というのはリン脂質

に富んでいますので、そこで凝固カスケードが刺激されますし、さらに組織障害を起こしますと組織因子が流入して、それを契機に外因系の凝固因子の活性化が起こり、最終的にトロンビンが産生され、フィブリノゲンがフィブリンに変換されて、血栓止血が構築されます。

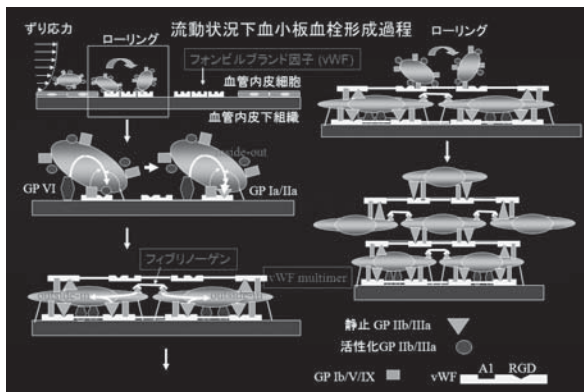
血小板は血流中では、壁に沿って流れておりまして、血流は中央が早くて、壁に行くに従って遅くなりますので、速度勾配ができます。血管障害部位では、それによるずり応力で、血小板が活性化、粘着して血栓を起こしていく。血管内皮は、プロスタサイクリン (PGI₂)、NOなどを産生することで抗血栓作用を持っていますので、普段は血栓ができないのですが、血管内皮が破綻を起こすと、そこに von Willebrand factor という粘着蛋白が、露出したコラーゲンに結合することによって血小板の活性化を促し、血小板血栓ができていきます (スライド1)。

スライド1



この中で注目していただきたいのは、血小板血栓が形成される過程で、血小板膜レセプターである活性化 GP II b/ III a に対して、フィブリノゲンが結合して血小板血栓を強固にすることが、われわれの研究も含めて明らかになっています。従って、フィブリノゲンは凝固系だけではなく、血小板血栓形成にも重要な働きを担っているということを、ぜひ覚えていただければと思います (スライド 2)。

スライド 2

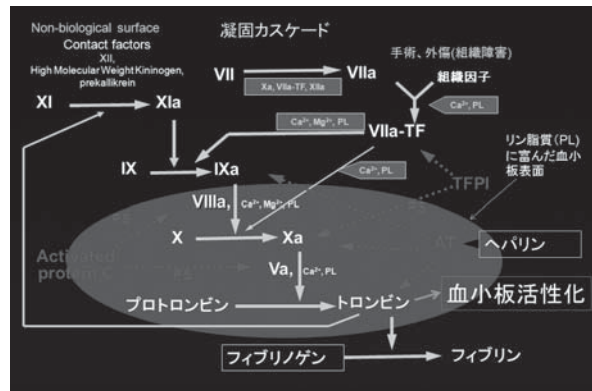


凝固カスケードですけれども、内因系、外因系があるのですが、病態的に意味のあるのは外因系と理解されており、組織因子の流入に従って凝固因子の活性化が起こります。従って、APTTよりも、PTの方が病勢を反映すると理解されています。最終的にはトロンビンが産生されて、また、先ほど申しましたように血小板膜表面はリン脂質に富んでいますので、凝固因子活性化にはリン脂質が必須になりますので、血小板血栓が存在するところでは、さらに凝固因子の活性化が進んでフィブリノゲンが最終的には、粘着糊であるフィブリンになって血栓が完成するということになります。(スライド 3)

凝固因子に関して、フィブリノゲンが一番臨床的に重要であることの指摘が増加しており、フィブリノゲンの欠乏を来すと出血が止まらなくなります。いろいろ議論のあるところではありますが、出血したときに一番最初に、止血に必要な量を下回る可能性が高いとされています。

実際、2007年の報告 (J Thromb Haemost 2007; 5: 289-95) ですが、外傷患者において、

スライド 3



凝固障害を起こさなかった患者、凝固障害を起こした患者さんを比較すると、凝固障害のある患者では、フィブリノゲンが 90mg/dL 程度まで低下している。また、PT (prothrombin time) が延長している。この二つが外傷患者における凝固障害で、一番影響を受けるマーカーであると報告されています。

大量出血が予後に与える影響について、外傷による死亡の約 3 割から 4 割は大量出血が原因による死亡であるとも報告されています (J Trauma 2006 60 (6 Suppl) : S3-11)。出血早期のコントロール、蘇生法の改善、外傷出血による凝固障害の予防、積極的な治療は、外傷患者の予後改善に大きく貢献する可能性が高いということが指摘され、現在これらの観点から、外傷領域で、いかに患者さんを救うかということが検討されています。

日本麻酔科学会からの報告 (日臨麻会誌 2007;27 (2) :126-133) で、麻酔管理をしている症例のデータベース 500 万症例の中で、術後 7 日以内に死亡したのが 3542 症例と報告されていますが、このうちの半数は出血が原因で死亡していたとされています。

出血が原因で心停止を起こすと、死亡移行率が非常に高い。いったん出血によって心停止を起こすと、8 割は死亡してしまう。また、植物状態移行の原因の 3 割は出血によるものであるということです。また、出血の症例は、大動脈、肝臓、産科の症例が多いということも報告されています。

また、術中出血による偶発症例中に、出血が術前から予測されていた症例が結構あり、予見可能、

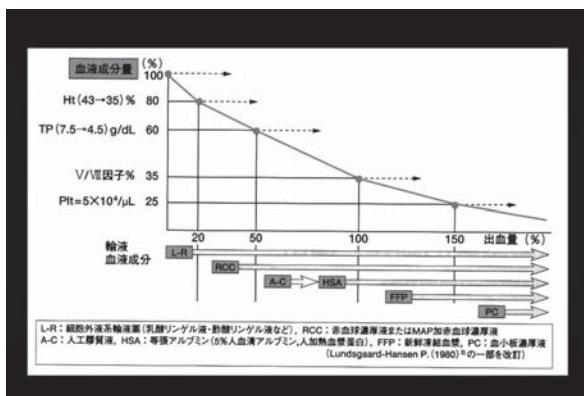
回避可能であったかもしれないと報告されており、手術による偶発症例を削減できる、減らすことは十分可能ではないかということも指摘されています。

従って、出血リスクや出血に伴う病態を早期に的確に把握し、出血ならびに血液製剤輸血量を最小化することが、患者予後改善に直結すると考えられます。

大量出血に対する対応ですけれども、本邦の血液製剤の使用指針では、循環血液量以上の大量出血、もしくは1分間当たり100ccの急速輸血をしないといけない場合には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向があるので、それに対して凝固系や血小板数の検査を見ながら、新鮮凍結血漿や血小板を輸血するとされています。この指針では、かなりの出血がある場合に、新鮮凍結血漿や血小板の輸血を考慮することになっています。

これはよく出てくる図です。循環血液量の100%を超えると、凝固因子が止血に必要な量である35%ぐらいを下回るので、そこでFFP (Fresh Frozen Plasma: 新鮮凍結血漿) を投与する。血小板は術前から20万/ μ Lぐらいあれば、循環血液量の1.5倍出血すると5万/ μ Lを切ってくるので、そこで血小板を使用するとされており、かなり出血をしてから使用することが推奨されているわけです。(スライド4)

スライド4



本邦での使用指針の、新鮮凍結血漿の適応では、低フィブリノゲン血症 (100mg/dL 未満) の場合に FFP を使うことになっていますが、「わが国では濃縮フィブリノゲン製剤の供給が十分でなく、

またクリオプレシペートの製剤が供給されていないことから、フィブリノゲンの補充には、FFP を使用する。」と記載されています。この記載のように、日本では残念ながら、フィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシペートが供給されていないということも、日本の輸血医療の大きな弱点となっているのではと私自身は思っています。

大量出血への対応として、早期から積極的に血小板濃厚液や FFP を使えば出血量を減らせる、もしくは患者が救えるのではないかと、この数年議論されています。

大量出血症例では、初期から凝固障害が存在する可能性が高いのですが、まず患者の循環動態を安定させないといけないために、濃厚赤血球、晶質液、人工膠質液の大量投与が行われるために、ますます希釈性とか消費性の凝固障害が起こる可能性が指摘されています。

出血性ショックによる低体温、アシドーシスが、さらに、血小板機能異常、凝固障害を来す可能性も指摘されています。最近これらは、単なるサロゲートマーカー (代理マーカー) ではないかという指摘もなされていますが。従って、凝固障害があって、赤血球や輸液を優先して実施すると、凝固因子が希釈されて、さらに患者がショックに陥入り、凝固障害が起こってという悪循環が起こる可能性が指摘され、これを断ち切ることが大量出血の治療の第一歩であることが指摘されています。(Chest. 2009;136:1654-1667)

外傷患者には、全血の組成と同様の輸血が望ましいという報告 (Am J Surg. 2005;190:479-484) もありますし、出血による極度の凝固因子低下が起こり、出血が止まらない場合には、赤血球製剤の1-1.5倍量 FFP が必要となり、凝固因子の50%の軽度低下で FFP 投与を開始しても、更なる凝固因子の希釈性低下を起こさないためには、赤血球製剤と同量の FFP が必要とされることも指摘されています。(Can J Surg. 2005;48:470-478)

このようなことを基にして、主にイラク戦争において、外傷患者に濃厚赤血球 (RCC) : FFP : 濃厚血小板を1 : 1 : 1で、早期から投与することによって、大量出血の患者の予後を改善したとの報告から、通常の外傷患者への領域に、この考え方が拡大されてきています。

これは2008年の報告です (Vox Sang. 2008;95:112-119)。100施設の多施設共同後ろ向き観察研究で、約1万8千例の外傷患者において、重症外傷で10単位以上(本邦の約20単位に相当する)の赤血球輸血を受けた患者713症例を、赤血球/FFPを>1.1、0.9-1.1、1.1未満の3群に分けて検討した結果です。6時間以内、24時間後、30日後の死亡割合は、FFPをより多く投与した群で低かったと報告されています。

次は、多施設共同前向き観察研究の結果です (J Trauma. 2008;65:986-993)。外傷後8時間以内に8単位以上(本邦の約16単位)の赤血球製剤投与を受けた外傷患者415名を検討した結果、FFP:RCCが $\geq 1:1.5$ (102症例)と、 $< 1:1.5$ (303症例)では、FFPをより多く投与した群で、24時間までの赤血球輸血量は少なく、死亡割合も低かったと報告されています。ただ、同時に急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の発症も増加していたとの懸念が示されています。

これは、16施設による多施設共同研究の後ろ向きカルテ調査です (Ann Surg 2008; 248: 447-458)。入院後24時間以内に赤血球製剤を10単位以上輸血した466症例を対象としています。FFP:RCC、Platelet:RCCが30日後の死亡率の独立したリスク因子となっており、高いFFP:RCC($\geq 1:2$)と高いPlatelet:RCC($\geq 1:2$)の組み合わせが最も予後が良いとされています。統計学モデルの解析では、FFP:RCCを1:1となるように輸血することが最適であると考えられたと報告されています。

次も外傷の患者で、血小板と赤血球の輸血量を比べたものです (J Am Coll Surg 2010; 211: 573-579)。外傷32,289症例で、10単位以上赤血球輸血を入院後24時間以内に行われた657症例についてのretrospective studyで、群間の異なる因子を調整したあとも、入院後12ならびに24時間後の死亡率は、濃厚血小板(apheresis)/濃厚赤血球が高くなるにしたがって低下した。多変量解析の結果でも、高い濃厚血小板/濃厚赤血球は、入院後24時間の生存率改善に対する独立した因子であったと報告されています。

従って、外傷患者において入院後早期から、まず赤血球だけを入れるのではなく、赤血球と一緒に

にFFPや血小板を入れることによって、死亡率が下がるのではないかと報告が増加しています。

それを受けて、最近アメリカでは、Massive Transfusion Protocol (MTP:大量出血プロトコル)が、外傷センターにて整備されるようになりました。日本の外傷センターもかなり取り入れている施設が多くなってきているように思うのですが、これがその一例です (J Trauma. 2009;66(6):1616-24)。レベルIの外傷センターで、MTPを赤血球:FFP:血小板を1:1:1となるように設定し運用し(スライド5)、MTPを導入する前と、導入したのちで、入院後24時間以内に赤血球輸血を10単位以上受けた外傷患者でその効果を検討しています。このプロトコルを導入した以降の73症例と、それ以前の84症例について、比較検討した結果、最初の6時間では、MTPを用いた群で、当然、FFP、血小板、クリオプレシピテートの使用が有意に多く、24時間までのFFP、血小板の使用が多かった。しかし、24時間以降、MTPを使用した群で、赤血球、FFPの輸血量が有意に減少し、早期に止血が完了していることが示唆されました。また、外傷患者全体で24時間以内死亡、院内死亡が改善される傾向にあり、特に、鈍的外傷では、有意に減少していた。よって、MTP導入により患者予後が改善したと報告されています。

スライド5

Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center.
J Trauma. 2009 Jun;66(6):1616-24

Package	PRBCs	Plasma	Platelets	Cryoprecipitate
Initiation	6 units (6U/7S)	6 units (6U)		
1 (6.5 h)	6 units (6U/7S)	6 units (6U)		
2 (1 h)	6 units (6U/7S)	6 units (7S)		20 units
3 (1.5 h) †	6 units (6U/7S)	6 units (7S)	1 apheresis**	
4 (2 h)	6 units (6U/7S)	6 units (7S)		10 units
5 (2.5 h)	6 units (6U/7S)	6 units (7S)	1 apheresis**	
6 (3 h) ‡	6 units (6U/7S)	6 units (7S)		10 units

PRBCs = Packed Red Blood Cells; 6U = Universal Donor; 7S = Type Specific.
* PRBCs and Plasma can be doubled to 12 units each per cycle by request.
** 1 apheresis unit of platelets considered to equal 8-10 standard units.
† Recombinant Factor VIIa may be used at attending physician discretion (Dose: 3.6 mg, one repeat dose as needed in 30 min).
‡ If protocol still active, alternate packages identical to packages 5 and 6 until protocol terminated.

Massive Transfusion Protocol (MTP)を赤血球:FFP:血小板を1:1:1となるように上記のように設定し運用した。上記MTPを導入する前と、導入したのちで、入院後24時間以内に赤血球輸血を10単位以上受けた外傷患者でその効果を検討した。
MTPにて治療を受けた73症例と、それ以前の患者84症例について比較検討。

今までは外傷患者での報告ですが、最近、大動脈置換術への応用を考慮した報告もでてきています。2007年の報告 (Transfusion.

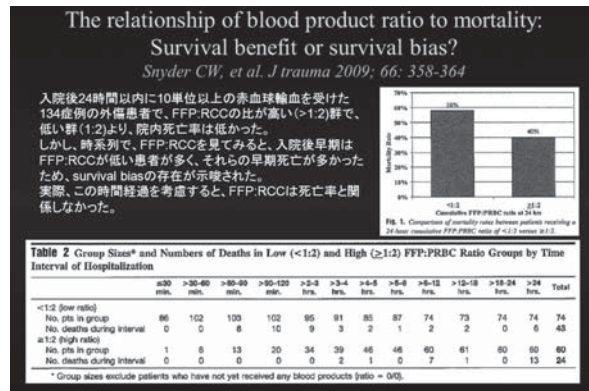
2007;47:593-598) では、腹部大動脈瘤破裂を強く疑った時点で、血小板製剤（本邦の 20 単位に相当すると思われる）、赤血球製剤 5 単位（本邦の 10 単位）、FFP 5 単位（本邦での 10 単位）を直ちに投与し、大動脈遮断解除 30 分前にさらに同量の血小板輸血を実施するという輸血指針の有効性が検討されました。さらに、循環血液量の 2 倍を越えた出血量を認められた場合には、血小板輸血を追加し、術中の FFP 投与を赤血球と同量輸血するという輸血指針に変更されました。従来の方
法と比較して、ICU 入室時の血小板数が高く、APTT も短縮されており、術後の輸血量も少なかった。さらに、30 日後の生存割合も高かったと報告されています。さらに、後ろ向き観察研究として、腹部大動脈瘤破裂 168 症例で、術中に 10 単位以上の輸血を受けた患者について検討した報告でも、FFP の使用量が高い群（RCC：FFP ≤ 2：1）で術後 30 日後の死亡割合が低かったとされています（Surgery 2010; 148: 955-962）。よって、外傷患者のみならず心臓の手術、大血管の手術にまで、MTP の概念が拡大できないかどうかの検討もなされています。

ただ、この MTP は、RCC：FFP：PC を 1：1：1 で輸血するという方法が覚えやすく、外傷センターでの導入が進んでいますが、それに対して、異議を唱えるような論文も報告されています。

2009 年に報告された論文では（J trauma 2009; 66: 358-364）、入院後 24 時間以内に 10 単位以上の赤血球輸血を受けた外傷患者で、FFP:RCC が高い群と低い群を比較すると、FFP:RCC が高い（≥ 1:2）群で、低い群（< 1:2）より、院内死亡率は低かった。ここまでは従来の報告と同様の結果ですが、FFP の使用が多い群で予後がよくなるという結論に落とし穴があることが指摘されています。例えば FFP 使用が少ない群というのは、死亡している患者さんに多いのです。FFP は融解するのに時間がかかるため、FFP の使用が多い患者は、早期の死亡を逃れて長く生存した人に多い。また、赤血球はすぐに投与できるため、早期死亡の患者では、どうしても赤血球がたくさん入りやすい。このような観点で結果を考えてみる、すなわち時系列で FFP:RCC を見てみると、入院後早期死亡した患者は FFP:RCC が低い患者が多いことが

判明し、survival bias（生存バイアス）の存在が示唆されました（スライド 6）。Survival bias を除くため、時間経過を考慮し解析を行うと、死亡率と FFP:RCC は関係なかったと報告されています。

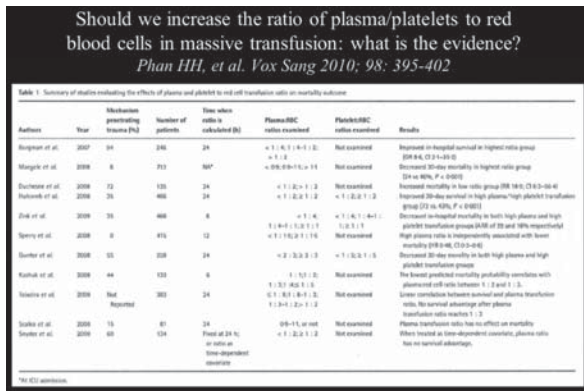
スライド 6



それ以外にも、やはり Survival bias を指摘する論文がいくつか報告されています（Ann Surg 2008;248:578-584, J trauma 2011;70: 97-102）。したがって、MTP の有効性を検討する際には、survival bias の影響について配慮することが重要となります。

FFP:RCC、PC:RCC についての systematic review、すなわち、報告された多くの試験を集めて、いまどのようなエビデンスがあるかということを検討する報告もなされています。その一つ（Vox Sang 2010; 98: 395-402）では、FFP:RCC については、1：1 以上が良い、また、1：2 以上が良いとの報告もあり、明確な比率について確定はできませんが、少なくとも、赤血球に対して FFP が高い割合を示す場合に生存率が向上していた報告が多いとされました。（スライド 7）また、PC:RCC についても同様に PC の使用が多い場合に生存率の向上を認める報告が多いとされています。ただ、先ほどお話したように、否定する論文の報告もあり、研究方法、survival bias や不均一性に関して検討を行うと、十分に納得できる結果とはいえないと結論しています。大量出血に関する研究の一番大きな問題は、外傷などの患者群においてランダム比較試験が非常にやりにくい。来たときに命に関わるような患者に、試験の同意を取って、そこでランダムに割り付けて、FFP を投与しない群、投与

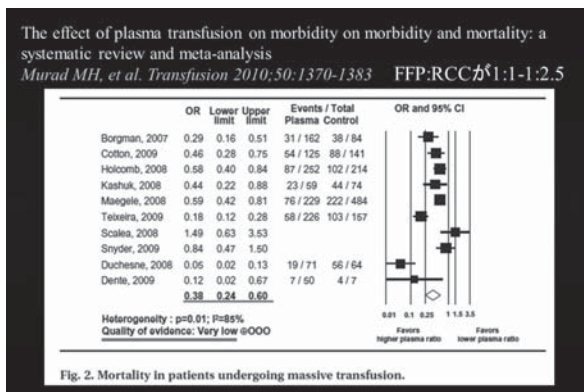
スライド 7



する群と分けて試験するのは非常に難しく、倫理的な問題も発生してくる可能性があるため、今までの報告は観察研究によるものであり、MTPの有効性については、ランダム化比較試験によって確認されるまでは積極的な早期からの FFP (PC) 投与に関して推奨することは難しいとしています。ただ、このような患者群で本当にランダム比較試験ができるのかどうかということに関しては、なかなか難しいところがあると思います。

同じ systematic review (meta-analysis) の報告 (Transfusion 2010;50:1370-1383) において、10 の観察研究をプールし解析した結果では、FFP:RBC が、1:2.5 から 1:1 のような FFP を多く使用した群で、死亡率が減少する (OR, 0.38; 95% CI, 0.24-0.60; I2 = 85%; p value for Q test = 0.01) と報告されています。(スライド 8) 従って、このような FFP を多く使用する輸血療法を用いることで、4 人に一人は助かる可能性があることとなります。しかしながらこれらの試験のクオリティ

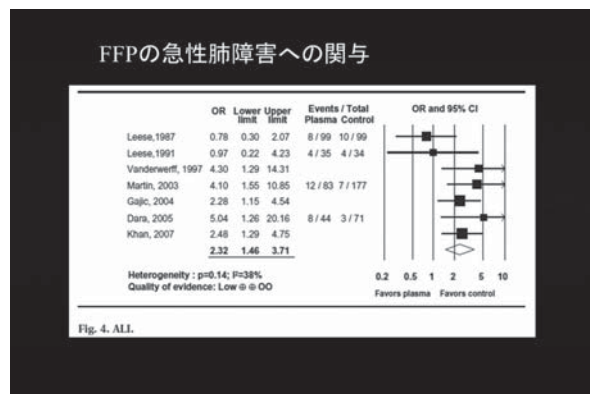
スライド 8



を検討すると、エビデンスの質が非常に低いこと、すなわち、大規模なランダム比較試験がなく、生存バイアスを始め、様々なバイアスの関与が指摘されています。

また、FFP の投与に関する meta-analysis では、やはりエビデンスレベルは低いものの、FFP 投与により ALI (Acute Lung Injury: 急性肺障害) が 2 倍程度増加することが指摘されていますので、この点についても十分な配慮が必要であると考えられます。(スライド 9)

スライド 9

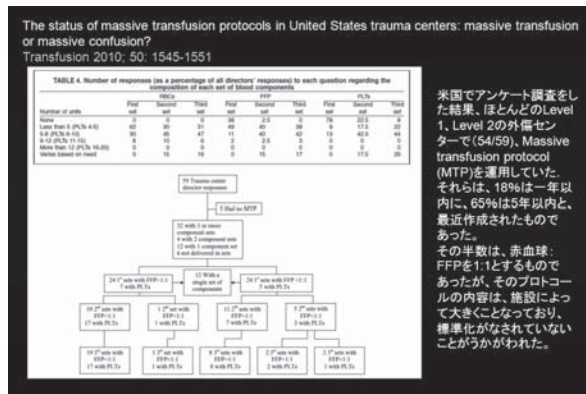


このように、MTP は、RCC:FFP:PC を 1:1:1 で輸血するということが、患者予後を改善する可能性があるということで、その導入が進んでいるのですが、2010 年の論文 (Transfusion 2010; 50: 1545-1551) において、アメリカの外傷センターで、どれぐらい MTP の導入が進んでいるのかが報告されています。

アメリカのレベル I、レベル II の外傷センターの 59 施設の中で、ほとんどの施設 (54 施設) は、MTP を運用していたということです。(スライド 10) それらの 18% は一年以内に、65% は 5 年以内と、最近作成されたものでした。しかしながら、その半数は、赤血球: FFP を 1:1 とするものですが、プロトコルの内容は、施設によって大きく異なっており、標準化がなされていないことがうかがわれたとされています。MTP の運用についてですが、最初の投与セットの中に、RCC が含まれていない施設はないのですが、FFP が含まれない施設が 38% あります。また、血小板が含まれない施設は 78% もあることが指摘されていま

す。この一因として、FFP とか血小板が準備しにくい（溶解に時間がかかる）、すぐに手に入らないということも考えられます。2回目の投与セットには FFP がほとんど含まれており、PC を含む施設も増加し、3回目の投与セットでは、PC がほとんど含まれるという結果になっています。したがって、実際の MTP の運用には、施設によってかなり違いがあることが指摘されています。

スライド 10



米国でアンケート調査をした結果、ほとんどのLevel 1, Level 2の外傷センターで(54/59), Massive transfusion protocol (MTP)を運用していた。それらは、19%は一年以内に、65%は5年以内と、最近作成されたものであった。その半数は、赤血球、FFPを1.1とするものであったが、そのプロトコルの内容は、施設によって大きく異なっており、標準化がなされていないことがうかがわれた。

FFP の弱点として、FFP には正常レベルの凝固因子しか入っていないために、FFP を用いて重篤な凝固障害、出血による急性低フィブリノゲン血症を改善させるためには、大量の輸血が必要となります。患者に FFP を投与しても、出血量を上回る量だけ輸血をしてやらないと凝固因子は上がってこないというのは、先ほどの報告にもありましたが、理論的にも理解できると思います。

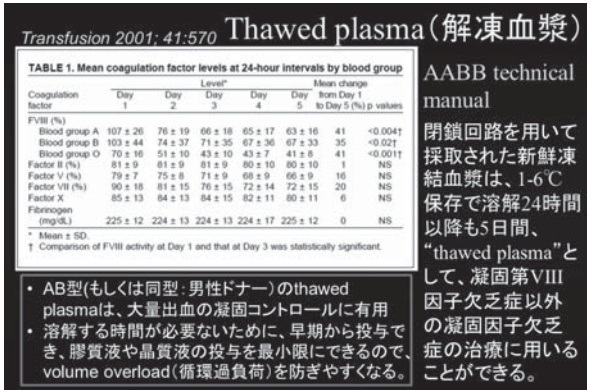
フィブリノゲンレベルを 100mg/dL 上昇させるためには、だいたい 2 リットルの FFP の投与が必要となりますので、その量の FFP を溶解するために、かなりの時間が必要であることは、容易に理解できると思います。

また、重要な問題として、先ほどの meta-analysis での報告にもありましたように、大量の FFP の投与により、免疫学的な反応でショックを起こしたり、肺障害が増える。また、肺水腫や心不全などの合併症が増加する可能性があります。

FFP を迅速に、急速に投与するために、溶解に時間がかかるとい問題について考えてみたいのですが、日本では、FFP は溶解してから 3 時間以内に使用する必要があります。

これは、2001 年 (Transfusion 2001; 41:570) の報告です (スライド 11)。FFP を溶解した後、4℃ に置いておいて、どれぐらい凝固因子が下がるかということを見たとですが、一番必要とされるフィブリノゲンは、まったく低下しません。凝固第 VIII 因子が 3 割から 4 割ぐらい低下しますが、それ以外の凝固因子の有意な低下は認められないと報告されています。従って、アメリカでは、FFP 融解後、1-6℃ 保存で溶解 24 時間以降も 5 日間 thawed plasma というかたちで使うことが、AABB (American Association of Blood Banks: 米国血液銀行協会) の technical manual にも記載があります。実際、閉鎖回路を用いて採取された FFP を溶かした後、4℃ ぐらいで保存し、溶解後 5 日間も thawed plasma として、第 VIII 因子欠乏症以外には使えるんだということで運用している施設があります。先ほど MTP で、FFP を最初に入れていない施設と入れている施設の違いは、このような運用を行っているかどうかの違いによる可能性もあります。FFP をすでに溶解して保存してあるので、患者到着後、溶解する時間を省略でき、ただちに赤血球と同時に FFP を投与できることとなります。このような MTP 運用の大きな利点として、大量出血患者において、循環動態を維持するために、まず、生食、ヘスパンダー、アルブミンの大量投与を行うと、さらに希釈性凝固障害が進む可能性があるのと、それを最小限にできるということがあるのと、これらを投与した上に FFP を入れると循環過負荷になりやすいと考えられ、循環過負荷も最少化することができるという可能性があります。

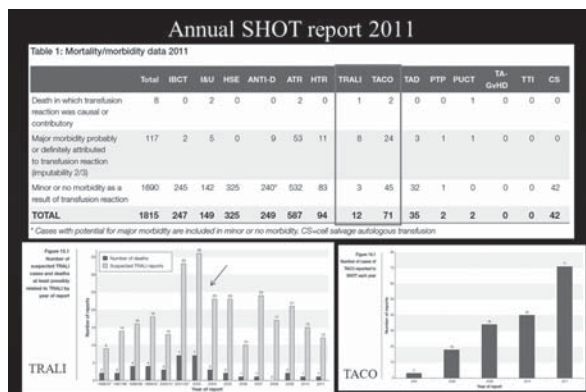
スライド 11



昨年7月に、アメリカFDA（Food and Drug Administration：食品医薬品局）が、従来はFFPの溶解後、1から6℃保存で基本的に有効期限が6時間で、特例許可申請した施設では、溶解後24時間使えるということだったのですが、この特例許可がなくてもFFPは溶解後24時間使用可能であるとレギュレーションを変更しています。これはたぶん、MTPに対応するようなFFPの使用を考慮して変更されたのではないかと思います。

ただ、FFPの過剰投与によりTACO（Transfusion-Associate Circulatory Overload：輸血関連循環過負荷）を惹起する、すなわち頻脈になったり、肺水腫を起こしてしまう可能性があります。TACOについては、従来あまり注目されていなかったのですが、イギリスでは、輸血の重篤合併症として2008年からデータが収集され、その報告が年々増加しています。（スライド12）

スライド12

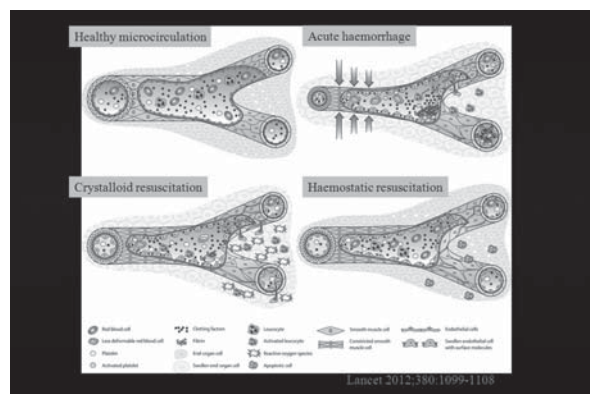


輸血による呼吸合併症として、TRALI（輸血関連急性肺障害）、これは血液製剤に含まれるHLA抗体等が患者さんをアタックして肺障害を起こすという合併症として良く知られていると思われませんが、最近ではTRALIの報告よりもTACOの報告の方がずっと多くなっています。TACOで、死亡する等の重篤な合併症を起こす患者さんが結構多いということが知られるようになってきていますので、FFPの過剰投与により肺障害が起こるということは、今後十分考慮すべき点であると思います。TACOが過少報告されていることも指摘されており、本邦においても十分注意すべき点であると思

います。

FFPとか血小板を早期から投与する利点として、人工膠質液、晶質液の投与量をできるだけ少なくして、循環過負荷を除くということがあるのですが、それ以外に、去年の『THE LANCET』（Lancet 2012;380:1099-1108）に、大量出血症例における早期からのFFPや血小板投与の利点として、炎症や免疫学的な観点からも検討すべきであると報告され、盲目的で無秩序な輸血療法ではなく、凝固障害の原因を理解し、系統だった輸血療法に切り替えていく必要があり、炎症反応の制御も重要であると指摘しています。（スライド13）細動脈で出血を起こすと、カテコールアミンがたくさん出ますので、血管が収縮します。これは血を止めようとするような働きになりますが、血管が収縮しますと、先ほど、ずり応力で血小板が活性化するというお話をしましたが、外傷を受けると、ずり応力で血小板が活性化されたり、血管内皮が膨張して、その上に粘着蛋白の発現が増加し、血栓によって血管内腔の狭窄、閉塞がおこる。また、白血球が活性化されて、様々なサイトカインを出して、さらに血管に障害を与えることが起こり得ることが報告されています。白血球の血管外への遊走が起こり、血管外組織の浮腫を起こし、フリーラジカルや活性酸素の放出が増加することで、組織の壊死につながるということが報告されています。大量出血に対して、生理食塩水やヘスパンダーなどを用いると（crystalloid resuscitation）、希釈性の凝固障害が起こるとともに、やはり白血球の活性化などの増悪を来します。その結果、フリーラジカルとか活性酸素の放出が非常に増えて、従

スライド13



来なされてきた生理食塩水やヘスパンダーなどで循環動態を保つことを優先すると、reperfusion injury（再灌流障害）が起こって、さらに組織に壊死が起こる可能性が指摘されています。一方、実験的に FFP や血小板を用いて、凝固障害の原因を理解した系統だった輸血療法で蘇生を行う（haemostatic resuscitation）と、その程度が軽減されると報告されています。また、免疫学的にも haemostatic resuscitation が有利に働く可能性も指摘しています。

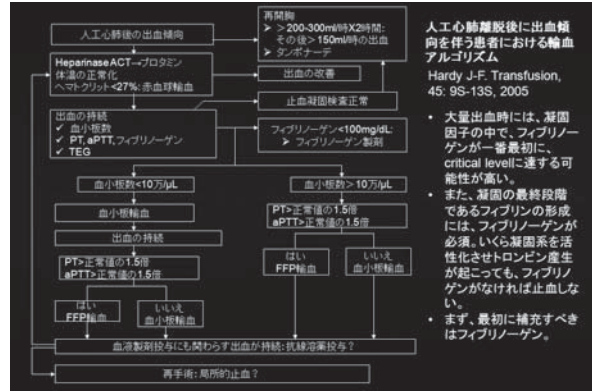
主に実験学的結果を集めた総説ですけれども、やはりそういうものを合わせて考えてみると、早期から先制的に FFP や血小板を投与することが、大量出血患者での予後改善につながる可能性があると思われ、本邦においても、早期からの先制的な FFP や血小板の使用を検討すべき段階に来ているのではないかと思います。ただし、合併症として急性肺障害や TACO が増加する可能性がありますので、それについても十分な検討が重要になります。

次に、大量出血症例に対するフィブリノゲン製剤の有効性について検討してみたいと思います。フィブリノゲン濃縮製剤の有効性については、主に心臓血管外科手術領域で検討されているのが現状です。

これは人工心肺使用手術で、人工心肺を離脱した後に、凝固障害を伴う患者での輸血のアルゴリズムを、カナダの Hardy らが 2005 年に報告したものです。（スライド 14）人工心肺離脱後に患者が止血困難に陥ると、体温が下がっているとまずいので体温を正常化する、ヘマトクリットを正常化することなどはもちろんなのですが、その後いろいろな検査をして、まずフィブリノゲンが 100mg/dL を切ったら、フィブリノゲン製剤を使用するというアルゴリズムになっています。その後、血小板数を測定して、10 万 / μ L 以下であれば血小板輸血を実施することとなっており、フィブリノゲン製剤が輸血治療のファーストラインとして挙げられています。

2008 年に、初回の人工心肺使用単独冠動脈バイパス手術を対象にして、どういう因子がその出血に関係しているかということを調べた報告があります（Transfusion 2008;48:2152-8）。単独

スライド 14



冠動脈バイパスはあまり重篤な出血を起こさないような手術ですので、実際、輸血された症例は 17%しかなく、出血量も中央値で 360mL、range としては 110 から 2085mL でしたが、術後 12 時間以内のドレーン出血量に対して、術前のフィブリノゲン値が一番出血量に関係していたと報告しています。実際、術前のフィブリノゲン値と出血量をプロットすると、負の相関が認められたということです。フィブリノゲン値が出血の予測因子、もしくは出血に関係しているのではないかと疑わされる報告になっています。ただし、こういうものを否定するペーパーもあります。

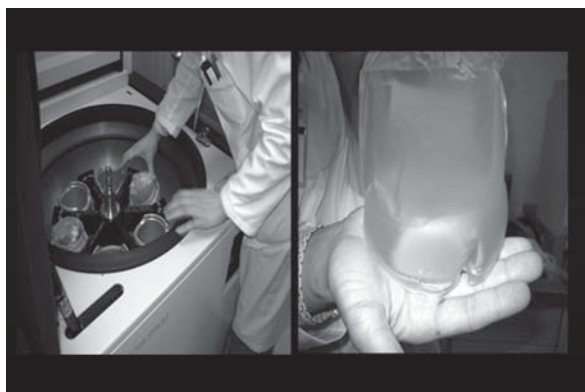
現在、大量出血症例において、フィブリノゲンを補充するのが大事だというのは、大きな流れになってきています。フィブリノゲン製剤には、クリオプレシピテートとフィブリノゲン濃縮製剤があります。クリオプレシピテートというのは、FFP を低温溶解して、例えば 5 単位の FFP を 4℃ の冷蔵庫に静置しておきます。そうすると、高分子の血漿蛋白は低温融解で沈殿してきます。その中には、フィブリノゲンとか、先ほど紹介した血小板粘着に重要な von Willebrand factor とかが高濃度で含まれますので、それを遠心分離して濃縮してやると、フィブリノゲンや他の粘着蛋白などを少ないボリュームで輸血できるということになるわけです。

アメリカやイギリスでは、クリオプレシピテートに関しては、承認された血液製剤です。イギリスのガイドライン（Br J Haematol., 126: 139-152, 2004）では、フィブリノゲン値が 100mg/dL 未満が投与の適用とされるのですが、実はこれに関

しては明確なエビデンスはないとも記載されています。

実際に当院にて5単位のFFPからクリオプレシピテートを作成する方法を示しています。FFPを4℃で30時間程度かけて低温溶解する。これを遠心分離すると、白い沈殿物を認めます。これがクリオプレシピテートです。ここにフィブリノゲンがたくさん含まれています。(スライド15)これを院内調製するときには、主にアルブミンなどが含まれている上清の部分(クリオスーパーネイタント)を、無菌接合装置で接続した別バッグに移動させ、フィブリノゲンが濃縮されたクリオプレシピテートを20-50mlに再溶解させることで、フィブリノゲン濃縮製剤としてのクリオプレシピテートが作成できます。(スライド16)

スライド15



スライド16



本邦において、クリオプレシピテートの有効性について、たぶん日本で初めてだと思われませんが、大血管外科手術において、ランダム比較試験を実施しました。国立循環器病センター、名古屋大学

と東京大学の多施設共同研究です。現在、論文化を進めており、詳しい結果をご紹介はできませんが、少しご紹介します。

胸部、胸腹部大動脈瘤の手術で、再手術も含む患者さんを術前にランダム化(無作為割り付け)しています。一つの群は、血小板が10万/ μ Lを切った場合には、血小板輸血を行い、フィブリノゲン値が150mg/dLを切ったら、クリオプレシピテートを3バッグ(これはFFPの15単位由来に相当)輸血します。対象群は、血小板が5万/ μ L以下になれば、血小板輸血を行う。フィブリノゲン値が150mg/dLを切ったら、FFPで補正をする群としました。人工心肺離脱直後から1時間ごとに、血小板数、フィブリノゲン値、ヘモグロビン値などを測定し、その二群でどれぐらい出血量や輸血量が違うかということを検討しました。統計学的なパワーを考え、100症例を目標に研究を進めたのですが、最終的には、症例数が十分にならず、両群で解析できたのが31と30になります。

仮解析の結果では、クリオプレシピテートを使用した群では、術後APTTの急速な改善、フィブリノゲン値の急速な上昇が認められています。また、クリオプレシピテートを投与した群では、手術時間の短縮傾向、赤血球輸血量、術後24時間までの出血量が減少する傾向が認められています。

この結果を受けて、われわれの施設では、いま現在では、月に10-15症例ぐらい、クリオプレシピテートを使う症例があります。

ただし、クリオプレシピテートには欠点があります。含有されているフィブリノゲン量が製剤によってばらつきがあることです。もともと、若い男性では、フィブリノゲン値は低い傾向にあり、血液のドナーの年齢や性別により、もともとのFFPに含まれるフィブリノゲン量は2倍以上差がある場合があります。また、濃縮率も違いがありますので、クリオプレシピテートに含まれるフィブリノゲン量は、製剤によっては3倍から4倍ぐらい異なるため、正確なフィブリノゲン含有量が把握できないことにあります。

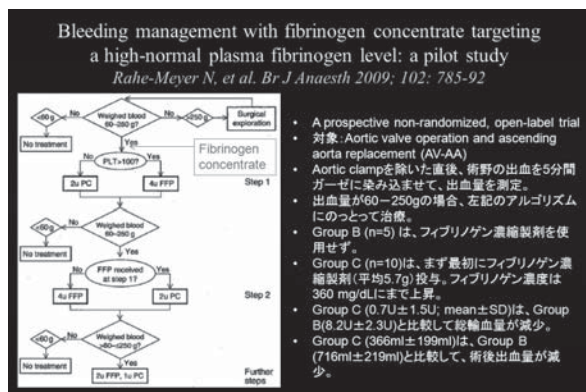
いまクリオプレシピテートは、主にイギリスとアメリカで使われていますが、ヨーロッパではほ

とんど使われなくなりました。その一因として、FFPが不活化処理されることにより、クリオプレシピテートが作成されなくなったことも影響していると思われます。

従って、いまドイツを中心に、クリオプレシピテートの代わりにフィブリノゲン濃縮製剤の使用が進み、その有効性が盛んに検討されています。フィブリノゲン濃縮製剤は、ABO血液型を合わせる必要がありませんし、フリーズドライしてありますから、溶液を入れて溶かしてからすぐに使えるという利点があります。

これは2009年、ドイツのHannover大学からの報告です(Br J Anaesth 2009; 102: 785-92)。(スライド17) 上行大動脈および大動脈弁置換術の患者を対象に、フィブリノゲン濃縮製剤を治療の最初の介入としたらどうなるかという検討をおこなっています。この試験では、人工心肺離脱後に、術野の出血量を測定し、出血量が5分間で60ml~250mlを大量出血と定義し(250mlを超えるものは外科的出血として、外科的止血操作を継続)、そのクライテリアに入る患者に、平均で5.7gのフィブリノゲン濃縮製剤を他の輸血療法よりも前に、まず投与するというプロトコールになっています。その後、血小板数や再度5分間出血量を測定し、濃厚血小板やFFPを輸血するアルゴリズムを確立し、それに則って治療をおこなっています。

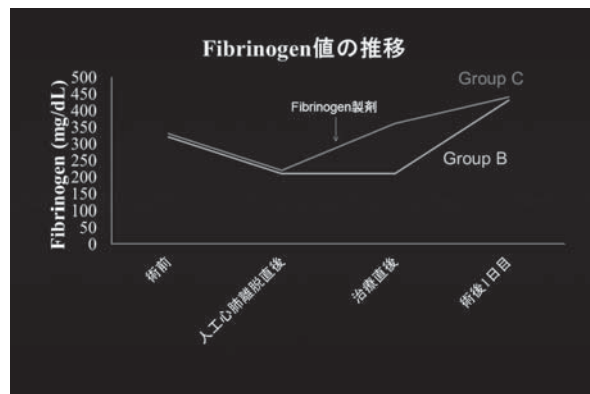
スライド 17



その結果、フィブリノゲン濃縮製剤を使用した群では、総輸血量や術後出血量の大幅な減少が認められたと報告しています。また、フィブリノゲ

ン血中濃度は、フィブリノゲン投与群で、投与直後360mg/dLにまで上昇しています。従来、フィブリノゲン濃度については、100mg/dLが出血に重要なクリティカルなレベルといわれていますが、この試験では、平均でフィブリノゲン濃度が200mg/dL程度のところで介入し、フィブリノゲンを約6g投与され、その直後360mg/dLまで上昇しています。一方フィブリノゲンを投与しない群では、フィブリノゲン値は200mg/dL程度のまま推移しています。一方、手術1日後のフィブリノゲン値は、フィブリノゲンは急性反応物質ですので、いずれの群でもほぼ同じ値になっています。したがって、術直後のフィブリノゲン値を上げることによって、輸血量、出血量が減少すると報告しているわけです。(スライド18)

スライド 18



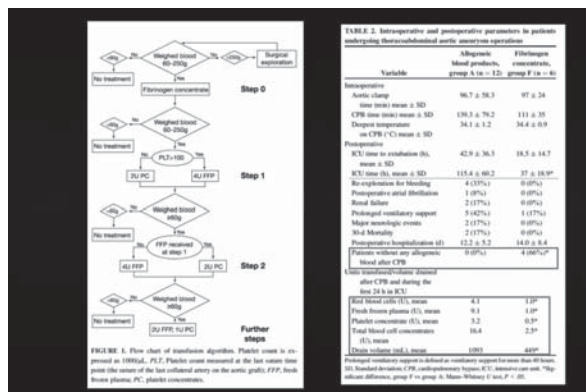
心臓手術(CABG)で出血を防ぐために必要なフィブリノゲンの値は、100mg/dLよりもずっと高いのではないかとというペーパーは、ほかにも出ています(Transfusion 2008; 48: 2152-2158, Thromb Haemost 2009;102: 137-144)。ただ、どれぐらいが適切なcut-off値なのかについては、まだ明確ではありません。

なぜ高いフィブリノゲン量がいいのかということに関して、2010年の報告に記載があります。(Br J Haematol 2010; 149: 834-843) フィブリノゲンは先ほどお話ししましたように、活性化された血小板膜レセプターGP II b/ III aを介して血小板血栓の安定化につながっているため、高いフィブリノゲン量は、血小板数の低下を補正できる可能性が指摘されています。また、トロンビン1分子

で、フィブリノゲン 1680 分子を、フィブリンに変える能力があるために、凝固障害があつて、トロンビンができるのが少なくても、フィブリノゲンを高値に保つことで、フィブリンの産生を起すことができる可能性があります。主に、この二つの理由で、フィブリノゲンを高値にすることで、より止血に有利に働くのではないかと指摘しています。

ドイツの Hannover 大学から、その後もフィブリノゲン濃縮製剤の有効性に関する論文の報告が続いています。この報告 (J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138: 694-702) では、待機胸腹部大動脈瘤手術を対象にして、レトロスペクティブにあらかじめ決定した輸血アルゴリズムに基づいて、血小板並びに新鮮凍結血漿で止血を行った 12 例について検討した結果と、プロスペクティブに輸血アルゴリズムに加えて、フィブリノゲン濃縮製剤をトロンボエラストメリー (ROTEM FIBTEM) の測定により投与量を決定して投与した 6 例の検討結果について、出血、輸血量などについて比較検討しています。この報告でも同様に、フィブリノゲン濃縮製剤投与群において、輸血量、出血量とも減少しています。(スライド 19)

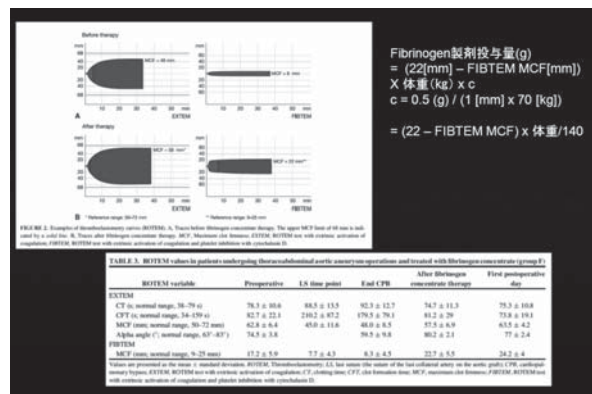
スライド 19



この試験では、ROTEM (rotation thromboelastometry) という測定装置を用いて、フィブリノゲンの値をベッドサイドでモニタリングできる方法 (FIBTEM) で測定し、フィブリノゲン濃縮製剤の投与量を決定しています。(スライド 20)

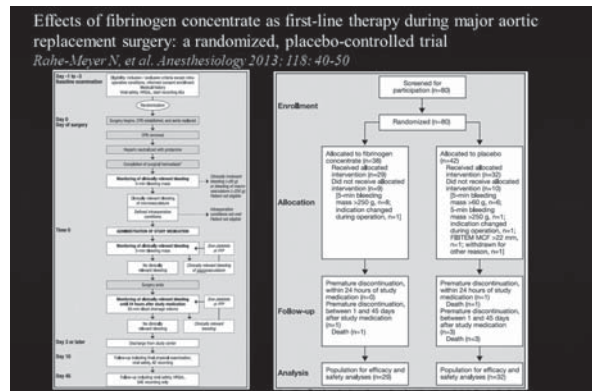
このグループが今年の 1 月に、さらに画期的な論文を出しています。(Anesthesiology 2013; 118:

スライド 20



40-50) この試験は、二重盲検プラセボ対象ランダム化比較試験として実施されています。輸血のアルゴリズムは、先ほどお話ししたものとほぼ同じです。大動脈置換術で人工心肺離脱後、術野出血量が、5分間で 60ml から 250ml であった場合に、大量出血として定義し、フィブリノゲン濃縮製剤で介入する群、プラセボとして生理食塩水を投与した群で比較検討しています。フィブリノゲン濃縮製剤を投与された群では、平均約 8g のフィブリノゲンが投与されています。(スライド 21)

スライド 21



結論として、驚くべき結果が報告されています。フィブリノゲン濃縮製剤で介入した群では、同種血輸血が回避された率は 45% にもおよび、一方、プラセボ対象群として生理食塩水が投与された群では、同種血回避率は 0% であった。また、総輸血量は、日本と血液製剤の単位数の設定が違うので一概には言えませんが、フィブリノゲン濃縮製剤投与群では、中央値が 2 単位、プラセボ群では

13単位と大幅に輸血量が削減できたと報告しています。これを製剤ごとに見ても有意にフィブリノゲン投与群で減少しています。(スライド 22) 血栓症や出血などの有害事象が増加していないかどうかの検討もなされていますが、特に有意な有害事象の増加は認められていないとしています。(スライド 23)

スライド 22

Endpoint	Fibrinogen Concentrate		Placebo		Point Estimate*	P Value
	N	Value	N	Value		
Primary endpoint						
No. units of allogeneic blood components within 24 h after infusion of study medication, median (IQR)						
All patients	29	2 (0-8)	32	13 (8-21)	-9 (-13 to -6)	<0.001
TAAA	8	2 (0-5)	10	17 (10-26)	NC†	NC†
TAA with arch surgery	12	2 (0-13)	10	14 (8-21)	NC†	NC†
TAA without arch surgery	9	0 (0-7)	12	9 (7-14)	NC†	NC†
Secondary endpoints						
No. patients with total avoidance of allogeneic blood components, n (%)						
All patients	29	13 (45%)	32	0 (0%)	NC	<0.001
Units of packed red blood cells (erythrocytes), median (IQR)	29	0 (0-3)	32	2 (2-5)	-2 (-2 to 0)	0.007
Units of FFP, median (IQR)	29	0 (0-4)	32	8 (4-10)	-5 (-8 to -4)	<0.001
Units of platelet concentrate, median (IQR)	29	0 (0-2)	32	4 (2-9)	-2 (-3 to -2)	<0.001

スライド 23

Safety Endpoint	Fibrinogen Concentrate	Placebo	Relative Risk
TEAEs (10-day follow-up)	24 (83%)	27 (84%)	1.0 (0.8-1.2)
SAEs (45-day follow-up)	5 (17%)	5 (16%)	1.1 (0.4-3.4)
SAEs leading to death	1 (3%)	4 (13%)	0.3 (0.0-2.3)
Myocardial infarction	1 (3%)†	0	NC
Cardiorespiratory arrest	0	1 (3%)	NC
Cerebral hemorrhage	0	1 (3%)	NC
Cerebral infarction	0	1 (3%)	NC
Operative hemorrhage	0	1 (3%)	NC
Reoperation because of surgical bleeding	4 (14%)	1 (3%)	4.4 1.1 (0.3-4.0)
Viral transmissions	0	0	NC

Data are presented as n (%) of patients, except for relative risk, which is presented with the 95% CI in parentheses.
 † Reported as follow-up TEAE, 28 days after infusion of fibrinogen concentrate; cause of death was brain herniation and myocardial infarction.
 N = total number of patients; NC = not calculated; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

このフィブリノゲン濃縮製剤の有効性については外傷の領域でも、(外傷の領域でランダム比較試験をするのは非常に難しいので、後ろ向きの観察研究だけなのですが)、輸血頻度や患者予後改善につながるという報告もあり、外傷領域でも今後、フィブリノゲン製剤が有効かどうかという検討がなされていく方向にあると思われます。(Anesth Analg 2012; 114: 261-274)

フィブリノゲン製剤の積極的、先制的な使用について、現在、ROTEMなどのpoint of care deviceを用い、実際ベッドサイドでフィブリノゲン値を測定することなどにより、報告が増加し

てきています。しかしながら、今年は初めて先ほど紹介しましたランダム化比較試験がなされただけで、それ以前は観察研究の報告しかありませんでした。よって、十分にエビデンスとして確立されているわけではないということ、また、フィブリノゲン製剤の使用によって、DVT (Deep Vein Thrombosis: 深部静脈血栓症) など、血栓症の発症が増加する懸念もあり、いまのところフィブリノゲン製剤を、新規の効果的な止血剤として用いることに関しては慎重になるべきだということも指摘されています。(J Thromb Haemost 2011; 9: 6-8.)

ただ、フィブリノゲン製剤が血栓症を引き起こすのではないかと懸念に対して、先天性低フィブリノゲン血症に関しては、フィブリノゲン製剤はすでに何年も前から保険適用になっていますので、それを中心に調べた報告があります。(Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20:535-40) 先天性ならびに後天性低フィブリノゲン血症に対して使用されたフィブリノゲン濃縮製剤の22年間の市販後副作用調査で、フィブリノゲン濃縮製剤に関連したとする9例の血栓塞栓症の報告がなされました。これは、13,655症例に対して投与を行った場合に、1症例の血栓塞栓症を発生することに相当すると報告されています。

いま海外で、大量出血症例に対して、フィブリノゲン濃縮製剤以外に、活性化凝固第VII因子とか、PCC (Prothrombin Complex Concentrate: プロトロンビン複合体濃縮製剤)なども使用されていますが、特に活性化凝固第VII因子については、明らかに血栓症のリスクが増加していることが指摘されています。フィブリノゲン濃縮製剤は、凝固の最終基質であり、投与後もその濃度は、正常範囲内にとどまるため、血栓症の発症が少なく、従って、フィブリノゲン濃縮製剤は、上述した止血剤に比べて安全性が高いのではないかとこのことを指摘する報告もあります。(D. Br J Haematol 2010; 149: 834-843)

本邦では、現在、残念ながら、大量出血症例の凝固障害、凝固異常に対してFFPしか使用できない状況にあり、先制的、積極的投与も勧められていません。本邦では、フィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテートが使用できないために、大

量出血による急性凝固障害が起こると、その急速なりカバリーは困難となるため、早期からの先制的、積極的な新鮮凍結血漿、濃厚血小板の投与の有効性を検討することが、大変重要な課題であると思っています。

ただし、最適FFP:RBC、最適PC:RBCについては、最終的なエビデンスがありません。また、先ほどお話した生存バイアスなどのバイアスの関与も十分考えられますので、それを除いた慎重な解析が必要になります。

また、本邦において先制的に、FFPや血小板濃縮製剤を使用しようとしても、血小板濃縮製剤が予約制の地域もありますし、迅速な供給体制をどのように確保するかも重要な課題です。また、日本ではFFPを溶解した後、3時間しか使えませんので、FFPを積極的に使用しようとする、FFPの廃棄率が増加するのではという懸念もあります。そういう意味で、日本でもFFP溶解後、4℃で保存しておけば24時間、さらには5日間、使える方策があれば、先制的で効果的なFFPの使い方ができるのではないかと考えておきまして、いま前田先生にもご指導いただきながら、大量出血に対する最適な輸血療法の確立をめざし、厚生労働省科学研究費をいただき、班研究を始めたところであります。

FFPには正常範囲量の凝固因子しか含まれておりませんので、それで大量出血を補おうとすると、大量に輸血する必要があり、肺や循環動態に与える影響が非常に懸念されます。そういう意味において、フィブリノゲン製剤でボリュームを少なく補充できるという利点を生かし、止血をより早期に完了できるのではないかとということも示唆されます。

また、大量出血時の凝固や止血異常についての評価方法の確立、今日は最後にお話ししようと思って時間がなくて省略しましたが、いかに迅速に、的確に評価するかということも非常に重要な課題です。

日本では、残念ながら大量出血症例に対してFFPしか使用できなかった、フィブリノゲンや、凝固因子、凝固機能を測定するという文化が育ってこなかったのではと思います。測定しても、FFPしか使用できないため、測定する意義を

見出せなかったのではと思います。もしクリオプレシピテートやフィブリノゲン濃縮製剤があれば、フィブリノゲン値をモニターする、凝固異常をモニターしながら輸血療法を検討するというような、評価する文化も生まれるのではないかと私自身は思っています。

大量出血症例では、いかに迅速に、凝固障害、止血障害を的確に評価し、その上で、必要な輸血製剤を選択することが重要となります。フィブリノゲンのトリガー値、血小板のトリガー値については、人種差がある可能性もありますので、本邦独自に検討することも大変重要であると考えています。

最後に、大量出血に対するランダム比較試験に協力していただいた先生方、お名前を全部挙げることはできないのですが、感謝して終わりたいと思います。以上です。

(講演終了)

質 疑 応 答

- 關 どうも宮田先生、ありがとうございました。大変広範な中でアップデートなデータも織り交ぜ、先生のご研究というか共同研究のデータも教えていただいたので、本当に盛りだくさんでした。
- ちょうど実はぴたっと、まったく寸分の狂いもなく時間どおりに終わっていただいているのですが、せっかくの機会ですので、一応、1、2問、もし可能でしたらご質問をお受けしたいと思います。フロアでご質問ございませんか。
- はい、どうぞ。
- 阿南 すみません。埼玉医科大学総合医療センターの阿南です。講演ありがとうございました。赤血球とFFPを1対1で使用するということと、あとFFPを解凍後、フィブリノゲンだけに限って言えば、5日間はほとんど変わらないというデータなんですけれども。ちょっと思ったのですが、もしかしてこれは全血でいいんじゃないかと思ひまして、そういう考え方というのがあるかどうか教えていただきたいんですけれど。
- 宮田 実は、私が国立循環器病研究センターに行ったのが1998年です。そのころは、うちの心臓血管外科、特に小児外科では生血（新鮮全血）が多く使われていました。生血を採血して、それを手術に使えば、効果的に止血できるのではないかということでした。
- いまは逆にそういう流れに、先生がおっしゃるようになってきているのではないかと思います。ただし、生血の大きな問題は、生血を準備した場合には、新鮮全血中の血小板や凝固因子の効果が短い問題があるため（血小板の機能を考えると室温保存せざるを得ない）、ただちに使用しなければならぬという制約があるため、安全性確保のためのウイルス検査等ができないことが一番大きな問題です。
- 現在、日本赤十字社の多大な成果として、日本では世界に類を見ない安全な血液製剤が供給されてきています。それをウイルス検査等が不完全な生血に戻るかということ、決してそういうことはできないと思いますし、それから院内で生血を採血すると、ABO不適合輸血の発生頻度も高くなると思いますので、私は決して我々の病院で生血に戻ろうという気はございません。
- ただ、世界でも有数の安全になった血液製剤をいかに有効に使うかという努力は、今後続けていきたいと思っています。先生がおっしゃるように、生血を使用することで、止血が良くなるという可能性はありますが、細菌汚染、感染症のなど、安全性で大きな懸念がありますので、生血を使うことは推奨されていないのが現状だと思います。
- 關 ほかにいかがでしょうか。ございませんか。
- 先生一つだけ、ちょっと教えてほしいんですけれども。先生のまさに共同研究の中で、クリオプレシピテートを使った方がFFPよりも、いいという。クリオプレシピテートは、もちろんフィブリノゲン以外の凝固因子も含んでいるのですが。
- もう一つ、ちょっと僕は思ったのは、FFPだとポリウムがあるので、フィブリノゲンの効き方は血中濃度で効いてくるので、ポリウムを入れてしまっていることがFFPの欠点であると考えられます。だからもしフィブリノゲン濃縮製剤が使えたら、クリ

オプレシピテートと同等、場合によってはそれ以上という可能性はないのでしょうか。

○宮田

クリオプレシピテートとかフィブリノゲン濃縮製剤などのフィブリノゲン製剤については、対象出血症例で、有効であるというエビデンスがでてきています。ただし、クリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤と FFP の三つを直接比較検討した研究は、残念ながらいまのところありません。従って、この点は今後の重要課題です。

今回スライドをスキップしたのですが、最近、大動脈弁狭窄症のある患者は、弁の狭窄により血流に変化が起こり、ずり応力が高くなるため、血小板の粘着に必要な von Willebrand factor の multimer が、ADAMTS13 という von Willebrand factor の cleaving protease で切断されてしまうことが報告されています。

従って、大動脈弁狭窄症のある患者は、後天性の von Willebrand 病になり出血傾向が顕在化するという報告が、2003 年の『The New England Journal of Medicine』に出ています。

実際われわれも、大動脈弁狭窄がある患者さんで出血しやすいのは経験しているのですが、その場合にはフィブリノゲン濃縮製剤よりもクリオプレシピテートの方がいいと思います。なぜかというと、von Willebrand factor も濃縮されて含有されていますので。クリオプレシピテートのいいところは、フィブリノゲンだけではなくて、von Willebrand factor とか fibronectin などの粘着タンパクが含有されていることだと思います。たぶんクリオプレシピテートがより有効である患者群、フィブリノゲン濃縮製剤が有効である患者群というのは、それぞれあるのだらうと思います。従って、疾患や患者の特性によって、それぞれの製剤の使い方が変わってくるのではないかと、私自身は思っています。

○關

はい、ありがとうございました。

では、よろしいですか。

大変、本当に有意義なご講演をありがとうございました。もう一度、拍手をお願いします。

○宮田

どうもありがとうございました。

○關

どうもありがとうございました。

(終了)